味覚受容の分子機構

我々は日常茶飯的に種々の味を認識し、その食物や飲料の美味しさを判断している。また、官能検査においても味は香りと共に重要な判断基準となっている。今回は、ブラックボックスともいえる味の受容機構について、わかりやすく解説して頂いた。甘味やうま味物質はリセプタ蛋白質を介して受容され、苦味物質は受容膜の脂質層で受容されること、甘味と苦味の受容サイトが本質的に異なること、うま味を受容する単一味神経が存在すること、うま味に対してイヌが人間と非常に似た応答を示すことなど、日頃の話題としても大変興味のある内容である。

栗原 堅 三

はじめに

味覚器は、各種の味物質を感知し、化学物質の情報を脳に伝達している。動物の味神経からの応答を電気生理学的に観測することにより、味覚応答を正確に記録することができる。このような記録をもとに、味細胞が各種の味物質を受容するメカニズムを解析することができる。こうして動物で得られたデータをヒトの味覚と対比し、各種の味物質がどのような機構で受容されるかを解説する。

1. 味細胞と味神経

私たちの舌の表面には、ボツボツした乳頭が見られるが、この乳頭の中に味を感じる器官である味蕾が存在する。味蕾は数十個の味細胞が蕾状に集まった構造をしており、各細胞は、シナプスを介して味神経と接続している。

各味細胞と接続している一本一本の味神経（単一味神経線維）は、集まって味神経束を形成している。舌の前部に存在する味細胞と接続している神経は、鼓索神経束を形成し、舌の後部の味細胞と接続している神経は、舌咽神経束を形成している。各神経束は、中継点を経て、最終的には大脳の味を知覚する部位（味覚領）に情報を送る（第1図）。

以上のように、味の神経は鼓索神経および舌咽神経により脳に伝えられるので、これらの神経を伝える電気信号を測定することによって味の強さを定量的に知ることができる。もっとも簡単には、各神経束全体から味覚応答を記録すれば、動物がどのような強さの味を感じているのか一目で知ることができる。このような測定を基礎に、動物が各種の味質をどのような機構で受容している

かを解析することができる。

味の受容機構

第2図は、脊椎動物の味細胞を模式的に示したものである。味物質が味細胞の受容膜に吸着すると、味細胞の細胞電位が変化する。その結果、味細胞の底部にあるCaチャンネルが開き、細胞外から細胞内へCaイオンが流入する。Caイオンの流入により、味細胞内から伝達物質（おそらくノルエピネフリン）が放出され、味神経末端を刺激してインパルスを発生させる¹⁾。このインパルスは、いくつかの中継点を経て、最終的には大脳の味覚領に伝えられる。

上に述べたように、味物質はまず味受容膜に吸着する。受容膜には、各種の味物質が吸着するいろいろな異なったサイトが存在する（第3図）。各種の味物質のう

第1図 味神経の経路

第2図 味細胞におけるインパルス発生過程

第3図 味受容膜における味物質の受容サイト

ち、甘味物質とアミノ酸は、それぞれの味物質と特異的に結合する蛋白質を介して受容される。これに対し、苦味物質は特定の受容蛋白質を介することなく、受容膜の疎水性部位（主として脂質層）に吸着することにより応答を引き起こす。個々の基本味の特性については、以下に詳細に述べる。

各基本味の特性

i) 塩 味

食塩と同じ塩味を呈し、しかもまったく無害な代用物があれば、食塩のとり過ぎを抑えるのに有効であろう。そもそも、食塩以外に食塩と同じ味を呈する物質があり得るであろうか。一般に無機塩だけではなく、有機塩も塩のレセプターを刺激する。ただし、塩の陽イオンも陰イオンも味質の決定に貢献するので、塩の種類により味質はかなり違う。グリシンアミド、グリシルグリシンアミド、L-オルニチルタウリン²⁾などの塩酸塩は塩味を呈するが、その味質は NaCl と同じではない。

数年前に DeSimone ら³⁾および Schiffman ら⁴⁾は、ヒトやラットの NaCl に対する応答がアミロライドという物質で抑制されることを報告した。アミロライドは、

Na⁺ の透過性を抑制することが知られているので、彼らは NaCl に対する応答は Na⁺ が受容膜の Na チャネルを透過することにより発現すると主張した。もしこれが事実とすると、NaCl と同じ味を呈する有機塩を探索することは無意味になってしまう。筆者らがカエルを用いて実験を行ったところ、アミロライドは NaCl のみならず、KCl, CaCl₂ および有機塩などの応答を同じように抑制した⁵⁾。また、最近のイヌを用いた実験でも、アミロライドは NaCl のみならず KCl や NH₄Cl の味覚応答を同じように抑制した。

以上のことは、アミロライドによる NaCl 応答の抑制は、アミロライドが Na チャネルをブロックしたために起こったことでないことを意味している。筆者らは、アミロライド（正荷電を有する）は、Na⁺ の吸着サイトに結合し、NaCl の応答を抑制すると考えている。NaCl の味が Na⁺ の透過により起こるのではないとすると、NaCl と同じ味を有する有機塩が存在することはあり得ないことではない。

ii) 苦 味

有機化合物のうち甘味を呈する物質はごく少数であるのに対し、苦味を呈する物質は圧倒的に多い。苦味物質の化学構造はまったく多種多様であり、化学構造上の共通性を見いだすことは困難である。一般に苦味物質は疎水性であるという特徴があるため、筆者らは苦味物質は味受容膜の脂質層に吸着することによって応答を引き起こすと考えてきた。最近筆者らは、ある種の脂質組成を有するリポソーム（たとえばアズレクチンリポソーム）が、各種の苦味物質により味細胞と同じように膜電位変化を示すことを見いだした。各苦味物質が膜電位変化を引き起こす濃度領域は、味細胞のそれとほとんど同じであった⁶⁾。

白人の 70%、日本人の 85% は、フェニルチオカルバミド (PTC) に強い苦味を感じるが、残りの人は濃度を非常に高くしない限り苦味を感じない。PTC に苦味を感じない人でも、他の苦味物質に対する感受性は変わらない。このような PTC に対する低感受性は、遺伝的要因で決まっている。アズレクチンリポソームは、PTC をはじめ各種の苦味物質に対し大きな膜電位変化を示す。脂質組成を変化させたりリポソームでは、PTC にだけ応答しなくなる。すなわち、PTC に対する応答は、脂質組成に大きく影響を受ける。このように、PTC に対する味覚異常は、味受容膜の脂質組成の異常で説明することができる⁶⁾。

iii) う ま 味

グルタミン酸ナトリウム (MSG)、グアニル酸 (GMP)、イノシン酸 (IMP) などのうま味物質は、すべ

第4図 マウス単一舌咽神経線維の各種味物質に対する応答パターン (二宮と船越, 1986)

第5図 マウス単一舌咽神経線維の各種味物質に対する応答分布 (二宮と船越, 1986)⁷⁾

注：各種味物質への応答分布を多次元尺度法で表わした。うま味物質は、他の味物質と離れたところに分布していることがわかる。

て日本人が発見したものであり、多くの日本人はうま味は重要な味要素であると考えてきた。これに対してアメリカやヨーロッパでは、MSGは4基本味(甘味, 苦味, 塩味, 酸味)を修飾する作用を有するだけで、うま味という独立した味は存在しないと考える人が多い。最近、日本だけでなく外国においてもうま味の研究が盛んになり、多くの新しい知見が得られてきた。

うま味が基本味であるかどうかを明らかにするためには、うま味物質の情報のみを伝える単一神経線維が存在するかどうかを調べるのが最も直接的である。最近二宮ら⁷⁾は、マウスの舌咽神経の単一神経応答を測定した。

第6図 イヌの味神経の 20mM NaCl および 20mM MSG に対する応答

舌咽神経線維の中には、ショ糖, NaCl, 塩酸, キニーネにはほとんど応答せず、うま味物質 (MSG, MSG+GMP, GMP, Gln) にのみよく応答する単一味神経線維が存在する (第4図)。

第5図は、マウス舌咽神経の単一応答を多次元尺度法で表示したものである。一群のうま味物質に対する応答は、他の味物質に対する応答とは明らかに異なった位置に集まっているのがわかる。すなわち、うま味物質に対する神経情報は、他の味物質とは明らかに異なった情報として脳に送られている。

うま味は食品にとってきわめて重要な味であり、ヒトのうま味受容機構を知ることが最終的には重要な目標である。電気生理学的実験では、その扱いやすさから、長年、ラットやマウスやハムスターが使われてきた。ヒトとは食生活がかなり異なるこれらの動物の味覚が、はたしてヒトの味覚のよいモデルであったのかどうかを考え直してみる必要がある。とくに、うま味物質に対する応答は、動物の種および系統差でかなり異なっているので、うま味の研究を行うには、もっとよい実験動物を選ぶ必要がある。

最近筆者らは、イヌの味覚器がうま味物質に対して鋭敏に反応することを見出した⁸⁾。イヌの場合も、うま味物質の応答は系統の違いによりかなり大きな差があるが、ある種の系統のイヌは、MSG に対して NaCl よりもはるかに大きな応答を示す。第6図は、この種のイヌの 20mM NaCl および MSG に対する鼓索神経束応答を示している。この濃度の NaCl にはほとんど応答しないのに、MSG に対しては大きな応答を示していることがわかる。第6図では、NaCl よりも MSG によく応答するイヌ (Aタイプ) の例を示したが、NaCl と MSG の相対応答はイヌの系統によりかなり異なる。イヌの系統によっては、NaCl の方が MSG よりもよく応答するものもある (Bタイプ)。

ヒトの官能テストでは、MSG とヌクレオチド (IMP

第7図 イヌ味覚器の各種味物質の応答に対する 0.2 mM GMP の効果。GMP が存在しないときの各味物質に対する応答を 1 としている。

第8図 イヌ味覚器における MSG と各種ヌクレオチドの間の相乗作用

A, タイプBのイヌ; B, ビーグル犬

や GMP) との間に顕著な相乗作用が存在することが知られている。MSG とヌクレオチドの相乗作用は、B タイプのイヌの方が顕著であった。つまり、もともと MSG 単独でも大きな応答を示すイヌ (A タイプ) では、ヌクレオチドによりある程度の応答増大しかみられないが、MSG 単独ではあまり大きな応答を示さないイヌ (B タイプ) は、ヌクレオチドにより顕著な増大がみられた。そこで、相乗作用のメカニズムを調べる実験には、大きな相乗作用がみられる B タイプのイヌが用いられた。

第7図は、0.2 mM GMP を添加したときの各種味物質の応答の大きさを示している。GMP は、食塩、塩酸、ショ糖、キニーネ、グリシンに対しては増強作用を示さず、MSG の応答のみを選択的に増大させる。

第9図 イヌ味覚器の MSG に対する応答

●, MSG 単独; ▲, 0.2 mM GMP 共存

挿入図は、MSG の低濃度領域を拡大したもの

第8図は、各種ヌクレオチドと MSG の相乗作用を示している。GMP および IMP は顕著な相乗作用を示すが、AMP および GMP は相乗作用を示さない。この実験は B タイプのイヌで行われたが、ビーグル犬 (MSG とヌクレオチドの間には大きな相乗作用がみられる) では、MSG は GMP および IMP のみならず、AMP との間にも相乗作用を示した。これは、MSG と AMP の間の相乗作用は系統差で大きく異なることを示している。

第9図は、B タイプのイヌを用いて、GMP 濃度を 0.2 mM に固定し、MSG 濃度を変化させたときの応答の大きさを示したものである。GMP の添加により、MSG の低濃度領域で顕著な相乗作用がみられる。最大応答値は、GMP の存在の有無にかかわらず、同じであった。一般的に味覚応答は、味物質が味受容サイトに結合することによって発現する。多くの場合、1 個の受容サイトには 1 個の味物質が結合する。すなわち、味覚応答の濃度—応答曲線の Hill 係数は 1 である。これに対し、第9図に示した MSG 単独の濃度—応答曲線の Hill 係数は 4 であった。このことは、MSG が受容サイトに結合するにつれて、MSG の受容サイトへの親和力が増大していくことを示している。GMP を添加すると、低濃度の MSG でも応答が現れた。このことは、GMP が共存すると (MSG の受容蛋白質に結合する)、MSG が低濃度でも高親和性サイトが現われることを示している。

以上のように、イヌのうま味物質に対する味覚応答は、ヒトのそれと驚くべきほどよく似ている。イヌは長年ヒトと生活をともにしてきたため、その食生活はヒトのそれとかなり近い。本来、うま味物質に対する応答は、種差や、系統差に大きく左右されるが、イヌの場合には、うま味応答に関する遺伝子がヒトの場合と同じように発現されているものと考えられる。

第 10 図 イヌ味覚器の各種糖に対する応答

第 11 図 イヌ味覚器の各種糖およびグリシンに対する 60 mM NaCl の効果、塩が存在していないときの各糖およびグリシンの応答を 1 としてある。

iv) 甘 味

甘味物質としては、糖、ステビオシド、グリチルリチンなどの天然甘味物質、ソーマチンとモネリンのような甘味蛋白質、アスパラテームのようなペプチド、多くの人工甘味剤などが知られている。第 10 図は、各種糖に対するイヌ味神経応答を示している。各糖の甘味の強さの順序は、官能テストで求められているヒトの甘味の強さの順序と同じである。動物の味覚器への化学修飾剤の適用、単一味神経線維の応答解析等から、甘味受容体（あるいはサイト）は一種類ではなく、少なくとも数種存在することが明らかにされている。

スイカや汁粉に塩を添加すると、甘味が増強されることが知られている。このような現象は、イヌの糖応答についても観測された⁹⁾。応答の増大は、ショ糖をはじめ各種の糖で共通にみられた（第 11 図）。また食塩のみならず、いろいろな塩が糖応答を増強した（第 12 図）。

塩の共存により、糖応答の最大応答値は変化しないが、濃度一応答曲線の傾斜が増大した（第 13 図）。すなわち、塩が存在しないときの糖応答の Hill 係数は 1 付

第 12 図 イヌ味覚器の 0.5 M ショ糖応答に対する各種塩の増強効果。塩が共存していないときの応答の大きさをとてある。

第 13 図 イヌ味覚器のフルクトース応答に対する 100 mM NaCl の共存効果

近であるが、塩が存在すると Hill 係数が 2 以上となった。塩の存在により、糖受容体間の協同作用が増大し、糖応答が増大したものと結論された。

あるレセプターを介する機能を特異的に阻害する物質があれば、そのレセプターの機能や特性を調べるのにきわめて有用である。インド産の植物の葉から抽出されたギムネマ酸は、甘味だけを抑制する物質として知られている。ただしギムネマ酸は、少し濃度を高くすると他の味をも抑制してしまうので、甘味に対し高い選択性をもつ阻害物質ではない。最近、栗原良枝らはナツメの葉に存在する甘味物質（ジジフィン）の精製に成功し、その構造を決定した¹⁰⁾。これによると、ジジフィンは分子量 980 のトリテルペン配糖体である。ゲニン部分はジュジュボゲニンであり、ラムノースとアラビノースが結合している。ジジフィンは、塩味、酸味、苦味にはまったく影響を与えず、甘味のみを選択的に抑制する。面白いことに、試みたすべての甘味物質（糖、サッカリン、ステビオ、アスパラテーム、グリシンなど）の甘味を抑制した。上で述べたように動物を用いた最近の知見では、甘味のレセプターは 1 種類ではなく数種存在するといわれてきた。ジジフィンがすべての物質の甘味を一様に抑制することは、これら異なる甘味受容体に共通した構造が

存在することを意味している。

ミラクルフルーツは、すっぱいものを甘くする作用を有する。1968年筆者らは、この有効成分（ミラクリン）は分子量 44,000 の糖蛋白質であると報告した。ついでオランダの Brouwer らも同様の報告（ただし分子量は 48,000）を行った。現在からみると、これらの精製法にはいろいろな問題があった。たとえばミラクリンは、pH 10 付近の炭酸緩衝液で抽出されたが、このとき褐色の物質と一緒に抽出され、これを取り除くのがきわめて困難であった。また他の蛋白質と複合体を作り易いので不純蛋白質を完全には取り除くことができなかった。このため得られた試料は一次構造を決定するための試料としては十分な純度を持っていなかった。

約 8 年ほど前より、横浜国大の麻生教授はミラクルフルーツの栽培を始め、最近ではかなりの量のミラクルフルーツが得られるようになった。最近、栗原良枝（横浜国大）らは、まったく新しいミラクリンの精製法を確立した¹¹⁾。彼らは、まずミラクリンが中性塩溶液で抽出されることを見出し、ついでアフィニティークロマト等を用いることにより、逆相 HPLC レベルでも完全に純粋なミラクリンを得ることに成功した。従来の報告とは異なり、分子量は約 25,000 であった。ごく最近ミラクリンの全一次構造が決定された¹²⁾。これによるとミラクリンは、191 個のアミノ酸から構成されており、2 個所のアスパラギン酸に糖鎖が結合している。

お わ り に

味細胞における受容体は、現在まだ単離・精製されていない。今後は、受容体を単離する研究が急速に進展するものと考えられる。また本文では、触れなかったが、味物質が味細胞膜に吸着し膜電位が発生するまでの機構に関する研究も進んでいる。

食品の味を問題にするとときは、最終的にはヒトの味覚

器でどのような機構で味物質が受容されているかが最も重要なテーマである。動物を用いた実験も、常にヒトの味覚機能との対比において研究が進められるべきである。また食品においては、複数の味物質が共存している。各味物質の応答が、他の味物質の共存によりどのように影響されるかは、今後の検討課題である。

（北海道大学薬学部）

文 献

- 1) K. KURIHARA, K. YOSHII and Y. KASHIWA-YANAGI : *Comp. Biochem. Physiol.*, **85 A**, 1 (1986)
- 2) M. TADA, I. SHINODA and H. OKAI : *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 992 (1984)
- 3) J. A. DESIMONE, G. L. HECK, S. MIERSON and S. K. DESIMONE : *J. Gen. Physiol.*, **83**, 633 (1984)
- 4) S. SCHIFFMAN, E. LOCKHEAD and F. W. MAES : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 6136 (1983)
- 5) K. YOSHII, Y. KIYOMOTO and K. KURIHARA ; *Comp. Biochem. Physiol.*, **85 A**, 501 (1986)
- 6) T. KUMAZAWA, T. NOMURA and K. KURIHARA : *Biochemistry*, **27**, 1239 (1988)
- 7) Y. NINOMIYA and M. FUNAKOSHI : *Umami : A Basic Taste*, ed by Y. KAWAMURA and M. R. KARE, Marcel Dekker Inc., New York, p. 365 (1987)
- 8) T. KUMAZAWA and K. J. KURIHARA : *Gen. Physiol.*, in press
- 9) T. KUMAZAWA and K. J. KURIHARA : *Gen. Physiol.*, in press
- 10) Y. KURIHARA, K. OOKUBO, H. TASAKI, H. KODAMA, Y. AKIYAMA, A. YAGI and B. HALPERN : *Tetrahedron*, **44**, 61 (1988)
- 11) S. THEERSILP and Y. KURIHARA, *J. Biol. Chem.*, **263**, 11536 (1988)
- 12) S. THEERASILP, H. HITOTSUYA, S. NAKAJO, K. NAKAYA, Y. NAKAMURA and Y. KURIHARA : *J. Biol. Chem.*, in press

●執筆者紹介（順不同・敬称略）

栗原 堅三<Kenzo KURIHARA>

昭和11年3月7日生れ<勤務先とその所在地>北海道大学薬学部, 〒060 札幌市北区北十二条西六丁目<略歴>昭和33年東京工業大学理学部化学科卒, 38年同大(生化学専攻)理学博士, 38年同大化学科助手, 41年シカゴ大学生理学教室留学, 42年フロリダ州立大学留学, 47年北海道大学薬学部薬品物理化学講座助教授, 54年同大薬剤学講座教授現在にいたる, 昭和51年日本薬学会奨励賞「化学受容の分子的機構」<現在の研究テーマ>1. 味覚と嗅覚の分子機構, 2. 神経分化の分子機構<趣味>テニス。

小崎 道雄<Michio KOZAKI>

大正11年5月5日生れ<勤務先とその所在地>東京農業大学農芸化学科, 〒156 東京都世田谷区桜丘 1-1-1 <略歴>昭和21年東京農業大学農学部卒, 23年同大農学部助手, 43年同大農学部教授現在に至る, 48~49年フィリピン大学ロスバニョス校客員教授<抱負>東南アジアの発酵食品に関する微生物, 特に乳酸菌に興味がある<趣味>最近, 野球はテレビ観戦に変わったが, 相変わらず写真は撮り続けている。